



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 239/96</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/56770</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Dezember 1998 (17.12.98)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03226</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Mai 1998 (29.05.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 24 983.3 13. Juni 1997 (13.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PUHL, Michael [DE/DE]; Lilienthalstrasse 10, D-65760 Eschborn (DE). ADIDA, Serge [FR/FR]; 139, avenue Roger Salengro, F-69100 Villeurbanne (FR). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03226</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Mai 1998 (29.05.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 24 983.3 13. Juni 1997 (13.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PUHL, Michael [DE/DE]; Lilienthalstrasse 10, D-65760 Eschborn (DE). ADIDA, Serge [FR/FR]; 139, avenue Roger Salengro, F-69100 Villeurbanne (FR). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03226</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Mai 1998 (29.05.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 24 983.3 13. Juni 1997 (13.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PUHL, Michael [DE/DE]; Lilienthalstrasse 10, D-65760 Eschborn (DE). ADIDA, Serge [FR/FR]; 139, avenue Roger Salengro, F-69100 Villeurbanne (FR). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING QUINAZOLINE-DIONES IN SOLID PHASE AND USE OF THE SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHINAZOLINDIONEN AN FESTER PHASE UND IHRE VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p style="padding-left: 40px;">The invention relates to a method for producing quinazoline-dione derivatives and the use of said derivatives.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p style="padding-left: 40px;">Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolindionderivaten und ihre Verwendung.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zur Herstellung von Chinazolindionen an fester Phase und ihre Verwendung

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolindionderivate und ihre Verwendung.

- 10 In der klassischen Wirkstoffsuchforschung wurde die biologische Wirkung neuer Verbindungen in einem Zufalls-Screening am ganzen Organismus beispielsweise der Pflanze oder dem Mikroorganismus getestet. Dabei war die biologische Testung gegenüber der Synthesechemie der limitierende Faktor. Durch die Bereitstellung molekularer Testsysteme durch die Molekular- und Zellbiologie hat sich die Situation drastisch verändert.

- Für die moderne Wirkstoffsuchforschung wurden und werden zur Zeit eine Vielzahl von molekularen Testsystemen wie beispielsweise
20 Rezeptorbindungsassays, Enzymassays und Zell-Zellinteraktionsassays entwickelt. Die Automatisierung und Miniaturisierung dieser Testsysteme ermöglicht einen hohen Probendurchsatz. Durch diese Entwicklung läßt sich in immer kürzerer Zeit eine immer größere Anzahl an Chemikalien auf ihre biologische Wirkung im
25 Zufalls-Screening und damit auf eine mögliche Verwendung als Leitstruktur für einen Wirkstoff in der Medizin, Tiermedizin oder im Pflanzenschutz testen.

- Ein modernes automatisiertes Testsystem ermöglicht in einem
30 Massenscreening die Prüfung von 100.000 und mehr Chemikalien pro Jahr auf ihre biologische Wirkung.

- Die klassische Synthesechemie wurde durch diese Entwicklung zum limitierenden Faktor in der Wirkstoffsuchforschung.

- 35 Soll die Leistungsfähigkeit dieser Testsysteme voll ausgeschöpft werden, muß die Effizienz der chemischen Wirkstoffleitstruktursynthese beträchtlich gesteigert werden.

- 40 Zu dieser erforderlichen Effizienzsteigerung kann die kombinatorische Chemie einen Beitrag leisten, insbesondere wenn sie sich automatisierter Festphasensynthesemethoden bedient (s. z.B. Übersichtsartikel J. Med. Chem. 1994, 37, 1233 und 1994, 37, 1385). Die kombinatorische Chemie ermöglicht die Synthese einer breiten
45 Vielfalt unterschiedlicher chemischer Verbindungen, sogenannter Substanzbibliotheken. Die Synthese an der Festphase hat den Vorteil, daß Nebenprodukte und überschüssige Reaktanten leicht ent-

2

fernt werden können, so daß keine aufwendige Reinigung der Produkte notwendig ist. Die fertigen Syntheseprodukte können direkt, d.h. trägergebunden, oder nach Abspaltung von der festen Phase dem Massenscreening zugeführt werden. Auch Zwischenprodukte können im Massenscreening geprüft werden.

In den letzten Jahren hat sich die Festphasenchemie von den Anwendungen in der Peptid- und Nucleotidchemie (Lebl et al., Int. J. Pept. Prot. Res. 41, 1993: 203, WO 92/00091 und WO 96/00391) immer mehr in Richtung der Synthese kleiner organischer Moleküle hin bewegt.

Zahlreiche Reviews wie z.B. Balkenhohl et al. (Angew. Chem. Int. Ed. 1996, 108, 2436 - 2288), Terrett et al. (Tetrahed. Report No. 337 Tetrahedron 51, 1995: 8135) oder Ellman et al. (Chem. Rev. 96, 1996: 555) belegen diesen Trend. Trotz der Vielzahl der entwickelten Synthesen besteht aber nach wie vor ein großer Bedarf an neuen leistungsfähigen Methoden zur Darstellung solcher Verbindungen, wobei nicht zuletzt die zuverlässige, breite Variierbarkeit von Bausteinen, die zudem kommerziell erhältlich oder mit geringem Aufwand synthetisch zugänglich sein müssen, von großer Bedeutung ist, um automatisiert eine große Zahl von Verbindungen für die immer leistungsfähigeren Testsysteme zur Verfügung stellen zu können. Dabei ist es sinnvoll, sich an biologisch wirksamen Verbindungen zu orientieren.

Durch dieses Vorgehen läßt sich die Zeit zur Identifizierung und Optimierung einer neuen Wirkstoffleitstruktur beträchtlich verkürzen.

Chinazolindione sind gesuchte Substanzen für die Wirkstoffsynthese (Burckthaler et al., J. Am. bull. Assoc. 44, 1956: 545, Hayao et al., J. Med. Chem. 8, 1965: 807 oder Kornet et al., J. Pharm. Sci. 72, 1983: 1213). So sind sie beispielsweise Bestandteil von ZNS-wirksamen Wirkstoffen oder werden als Peptidomimetica oder Bestandteil von Peptidomimetica verwendet.

In der Literatur wurden von Buckman et al. (Tetrahedron Lett. 1996, 37: 4439), Gouilleux et al. (Tetrahedron Lett. 1996, 37: 7031) und Gordeev et al. (Tetrahedron Lett. 38, 1997: 1729) Synthesen zu dieser Substanzklasse an polymeren Träger beschrieben. Die von Buckman et al. beschriebene Synthese erfordert die Herstellung eines speziellen Edukts, das als Startmolekül eingesetzt wird, über eine mehrstufige Synthese. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist, daß die Produkte nur unter drastisch sauren Bedingungen vom Polymer abgelöst werden können, so daß bei säurelabilen Seitenketten Nebenreaktionen auftreten können, die

3

zu Verunreinigung der Produkte führen. Außerdem ist dadurch nur eine eingeschränkte Zahl von Verbindungen darstellbar, so sind beispielsweise Verbindungen der Art wie sie nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbar sind wie beispielsweise Produkte mit tertbutyl oder tertbutyl-oxycarbonyl derivatisierten Heteroatomen, mit dieser Methode nicht darstellbar, da diese tertiären Reste unter den von Buckman genannten Bedingungen eliminieren würden. Im Unterschied dazu kann nach dem hier vorgestellten Verfahren jede beliebige Aminocarbonsäure als Startmolekül eingesetzt werden.

Die von Gouilleux et al. beschriebene Synthese erfordert stark alkalische Bedingungen, um die Cyclisierung zum Chinazolin unter Abspaltung vom Polymer durchzuführen. Im Gegensatz hierzu erfolgt die Cyclisierung zum Chinazolindion nach dem erfindungsgemäßen Verfahren unter nahezu neutralen Bedingungen am Polymer, so daß auch die Herstellung von Verbindungen mit basenlabilen Seitenketten beispielsweise Estern oder weitere Syntheseschritte nach Cyclisierung am polymere Träger möglich sind.

Von Nachteil bei der von Gordeev et al. beschriebenen Methode ist die Verwendung von nichtlagerstabilen Isocyanaten für die Synthese, die entweder aufwendig unter Ausschluß von Feuchtigkeit gelagert oder aber direkt vor der Synthese hergestellt werden müssen. Teilweise müssen die Isocyanate außerdem noch aufgereinigt werden.

In Suesse et al. (Monatsh. Chem. 1984, 326, N2, 342) wird die Synthese von Chinazolindionen ausgehend von Aminosäureestern mit Hilfe von Isocyanaten der entsprechenden Anthranilsäurederivate in Lösung beschrieben. Von Nachteil bei dieser Methode ist, daß die so synthetisierten Chinazolindione erst von Nebenprodukten und nicht umgesetzten Edukten über eine Aufreinigung befreit werden müssen.

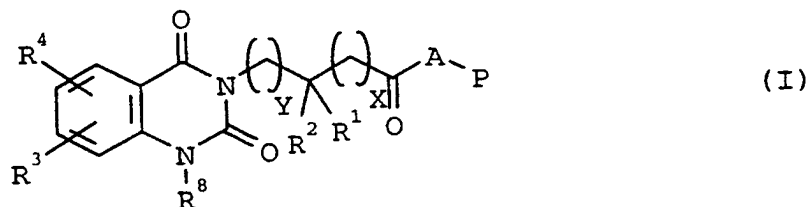
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein schnelles und effizientes Herstellungsverfahren von Chinazolindionderivaten an der festen Phase bereitzustellen, das die oben genannten Nachteile nicht aufweist und die Anforderungen der kombinatorischen Chemie erfüllt.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolindionderivaten der Formel I gefunden,

45

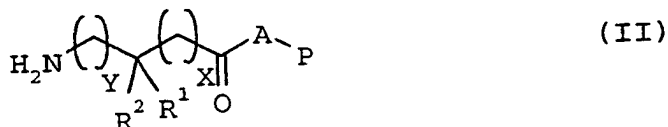
4

5



dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II

10



15

mit einem N-geschützten 2-Aminobenzoessäurederivat der allgemeinen Formel III,

20



25

oder einem Isatosäureanhydridderivat der allgemeinen Formel IV

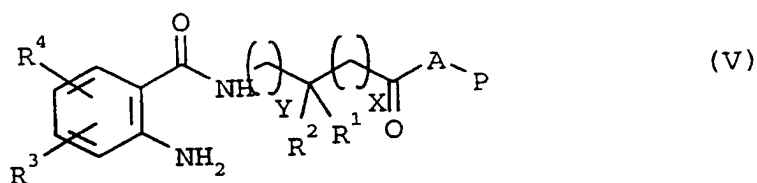
30



35

zu Verbindungen der Formel V

40

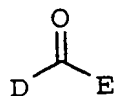


45

5

umsetzt und diese dann mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI

5

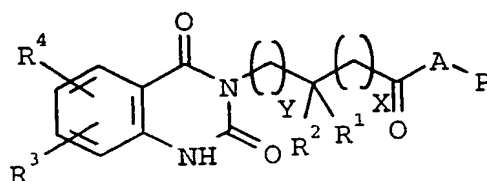


(VI),

10

zu Verbindungen der Formel VII

15



(VII)

20

umsetzt und anschließend mit Verbindungen der Formel VIII (R^8 -FG) zu Verbindungen der Formel I alkyliert,

wobei die in den Formeln I bis VIII genannten Variablen und Substituenten folgende Bedeutung haben:

25

(P) eine feste Phase

(A) O, NH,

30

R^1 , R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ringsystem, C_1 - C_4 -Alkylaryl oder C_1 - C_4 -Alkylhetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ring oder R^1 und R^2 bilden zusammen einen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Ring,

35

R^3 , R^4 unabhängig voneinander H, C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, Aryl, Hetaryl, Halogen, NR^5R^6 , OR^6 , SR^6 , $COOR^6$, $CONR^5R^6$, Nitro, Cyano oder R^3 und R^4 bilden zusammen ein anelliertes aromatisches oder aliphatisches System,

40

R^5 H, substituiertes oder unsubstituiertes C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_8 -Alkynyl, Aryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl ohne oder mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ring, C_1 - C_4 -Alkylaryl, C_1 - C_4 -Alkylhetaryl, C_1 - C_6 -Alkyl-(Z) $_m$ -CO-,

45

6

C_3-C_6 -Alkenyl-(Z)_m-CO-, Aryl-(Z)_m-CO-, C_1-C_4 -Alkyl-aryl-(Z)_m-CO-, C_3-C_8 -Cycloalkyl-(Z)_m-CO-, C_1-C_8 -Alkyl-SO₂-, Aryl-SO₂-, C_1-C_4 -Alkylaryl-SO₂-,

- 5 R⁶ H, substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylaryl, C_1-C_4 -Alkylhetaryl,
- 10 R⁷ substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_6 -Alkyl-OCO-, C_3-C_6 -Alkenyl-OCO-, C_3-C_8 -Cycloalkyl-OCO-, C_1-C_4 -Alkylaryl-OCO-,
- 15 R⁸ substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkylaryl, C_1-C_4 -Alkylhetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ringsystem bedeutet
- 20 (Z) O, NH
- (m) 0, 1
- 25 X,Y unabhängig voneinander 0 bis 6,
- D,E unabhängig voneinander
 Imidazolyl, Triazolyl, Nitrophenyl, Halogen, Succinimidyl, Pentafluorphenolat, oder OCl₃
- Q eine Säure aktivierende Gruppe
- FG eine Fluchtgruppe.

30 Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung der synthetisierten freien oder an die feste Phase gebundenen Chinazolindione.

Als feste Phase (P) können in dem erfindungsgemäßen Verfahren Träger, wie sie aus der Festphasen-Peptidsynthese bekannt sind, verwendet werden. Nutzbare Träger können, soweit sie mit der verwendeten Synthesechemie kompatibel sind aus einer Vielzahl von Materialien bestehen. Die Größe der Träger kann je nach Material in weitem Rahmen variiert werden. Bevorzugt werden Partikel im Bereich von 1 µm bis 1,5 cm als Träger verwendet, besonders bevorzugt bei polymeren Trägern Partikel im Bereich zwischen 1 µm und 150 µm.

Die Form der Träger ist beliebig, bevorzugt sind sphärische Partikel. Die Träger können in ihrer Größenverteilung homogen oder heterogen sein, bevorzugt sind homogene Partikelgrößen.

Um eine Anknüpfung des Reaktanten bzw. eine Abspaltung des Syntheseproduktes nach der Synthese zu ermöglichen, muß der Träger geeignet funktionalisiert oder mit einem Linker versehen sein, der eine entsprechende funktionelle Gruppe besitzt.

5

Als polymere Träger sind feste Phasen geeignet, die über eine funktionelle Gruppe oder einen Linker verfügen, so daß die Anbindung weiterer Moleküle möglich ist.

- 10 Als feste Phase sind beispielsweise Polyacrylamide, die gegebenenfalls mit Polyethylenglycolen quervernetzt wurden, 1-2 % quervernetzte Polystyrole, die eventuell mit Polyethylenglycolspacern versehen sind, bevorzugt geeignet. Entsprechend funktionalisierte bzw. mit einem Linker versehene Polymere sind beispielsweise als
- 15 PEGA-Harz, Rink bzw. Sieberharz (Aminogruppe), Wang-Harz und Sarin-Harz (Hydroxylgruppe) bzw. Trityl bzw. Chlortritylharz oder Merrifieldharz (aktive Halogengruppe) bzw. als entsprechend modifizierte Tentagel-Harze im Handel erhältlich.

- 20 Nach Abschluß der Synthese kann das Syntheseprodukt in dem Fachmann bekannterweise von der festen Phase abgespalten werden.

Wahlweise ist die Spaltung vom Polymer unter sauren oder basischen Bedingungen oder auch unter Lichteinwirkung möglich, so daß

- 25 für Moleküle mit empfindlichen Seitenketten die passenden Reaktionsbedingungen zur Verfügung stehen.

- R^1 und R^2 bezeichnen in den Verbindungen der Formeln I, II, V, VII und IX unabhängig voneinander Wasserstoff, substituiertes oder
- 30 unsubstituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ringsystem, C_1 - C_4 -Alkylaryl oder C_1 - C_4 -Alkylhetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ring oder R^1 und R^2 bilden zusammen einen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Ring, wobei.

35

- Alkyl verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_6 -Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl,
- 40 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl,
- 45 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl;

8

- Cycloalkyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₈-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring, der ggf. ein oder mehrerer Heteroatome wie S, N oder O enthalten kann, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl oder Cyclooctyl;
- 5
- 10 - Aryl, Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl;
- Hetaryl einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 8-gliedrigen Ringen, die ggf. ein oder mehrerer Heteroatome wie S, N oder O enthalten können,
- 15
- Alkylaryl verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder C₁-C₆-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methyl-naphthyl, Ethyl-naphthyl, Propyl-naphthyl, 1-Methylethyl-naphthyl, Butyl-naphthyl, 1-Methylpropyl-naphthyl, 2-Methylpropyl-naphthyl oder 1,1-Dimethylethyl-naphthyl,
- 20
- 25 - Alkylhetaryl verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige C₁-C₄-Alkylhetarylreste, die einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 8-gliedrigen Ringen, die ggf. ein oder mehrerer Heteroatome wie S, N oder O enthalten können, bedeutet.
- 30
- R¹ und R² können außerdem zusammen einen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Ring bilden.
- Alle genannten Reste R¹ oder R² können gegebenenfalls mit einem
- 35 oder mehreren der unter R³ genannten Reste substituiert sein.
- R³ und R⁴ bezeichnen in den Verbindungen der Formeln I, III, IV, V, VII und IX unabhängig voneinander Wasserstoff oder substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, Aryl, Hetaryl, Halogen, NR⁵R⁶, OR⁶, SR⁶, COOR⁶, CONR⁵R⁶, Nitro, Cyano oder R³ und R⁴ bilden zusammen ein anelliertes aromatisches oder aliphatisches System, wobei
- 40
- Alkyl verzweigte oder unverzweigte C₂-C₈-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl,
- 45

- 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl oder n-Octyl;
- 10 - Alkenyl verzweigte oder unverzweigte C₂-C₈-Alkenylketten, wie beispielsweise Ethenyl, Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-1-butenyl, 2-Methyl-1-butenyl, 3-Methyl-1-butenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-1-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-1-pentenyl, 2-Methyl-1-pentenyl, 3-Methyl-1-pentenyl, 4-Methyl-1-pentenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-1-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-1-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-1-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-1-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-1-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-1-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 1-Octenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl oder 7-Octenyl,
- 40 - Alkynyl verzweigte oder unverzweigte C₂-C₈-Alkynylketten, wie beispielsweise Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, Prop-2-in-1-yl, n-But-1-in-1-yl, n-But-1-in-3-yl, n-But-1-in-4-yl, n-But-2-in-1-yl, n-Pent-1-in-1-yl, n-Pent-1-in-3-yl, n-Pent-1-in-4-yl, n-Pent-1-in-5-yl, n-Pent-2-in-1-yl, n-Pent-2-in-4-yl, n-Pent-2-in-5-yl, 3-Methyl-but-1-in-3-yl, 3-Methyl-but-1-in-4-yl, n-Hex-1-in-1-yl, n-Hex-1-in-3-yl, n-Hex-1-in-4-yl, n-Hex-1-in-5-yl, n-Hex-1-in-6-yl,
- 45

10

- n-Hex-2-in-1-yl, n-Hex-2-in-4-yl, n-Hex-2-in-5-yl,
 n-Hex-2-in-6-yl, n-Hex-3-in-1-yl, n-Hex-3-in-2-yl, 3-Methyl-
 pent-1-in-1-yl, 3-Methyl-pent-1-in-3-yl,
 3-Methyl-pent-1-in-4-yl, 3-Methyl-pent-1-in-5-yl,
 5 4-Methyl-pent-1-in-1-yl, 4-Methyl-pent-2-in-4-yl
 4-Methyl-pent-2-in-5-yl, Heptyl oder Octyl

- Aryl, Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl;

- 10 - Hetaryl einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 8-gliedrigen Ringen, die ggf. ein oder mehrerer Heteroatome wie S, N oder O enthalten können,
- 15 - Halogen, NR^5R^6 , OR^6 , SR^6 , COOR^6 , CONR^5R^6 , Nitro, Cyano bedeutet oder R^3 und R^4 bilden zusammen ein anelliertes aromatisches oder aliphatisches System.

Alle genannten Reste R^3 oder R^4 können gegebenenfalls mit einem
 20 oder mehreren der unter R^3 genannten Reste substituiert sein.

R^5 bezeichnet in den Verbindungen NR^5R^6 oder CONR^5R^6 Wasserstoff oder substituiertes oder unsubstituiertes C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_8 -Alkinyl, Aryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl ohne oder mit einem
 25 oder mehreren Heteroatomen im Ring, C_1 - C_4 -Alkylaryl, C_1 - C_4 -Alkylhetaryl, C_1 - C_6 -Alkyl-(Z)_m-CO-, C_3 - C_6 -Alkenyl-(Z)_m-CO-, Aryl-(Z)_m-CO-, C_1 - C_4 -Alkylaryl-(Z)_m-CO-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl-(Z)_m-CO-, C_1 - C_8 -Alkyl-SO₂-, Aryl-SO₂-, C_1 - C_4 -Alkylaryl-SO₂-, wobei in den
 30 Formeln

- Alkyl verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_4 -Alkylketten, C_1 - C_6 -Alkylketten oder C_1 - C_8 -Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-,
 35 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, Heptyl oder Octyl;
- 40
- 45 - Alkenyl verzweigte oder unverzweigte C_2 - C_6 -Alkenylketten, wie beispielsweise Ethenyl, Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl,

11

- 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl,
 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, -
 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl,
 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl,
 5
 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl,
 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl,
 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl,
 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl,
 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl,
 10
 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-
 2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl,
 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl,
 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-
 2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl,
 15
 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl,
 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-
 methyl-2-propenyl oder 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl,
- 20 - Alkynyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₈-Alkynylketten, wie
 beispielsweise n-Pent-2-in-4-yl, n-Pent-2-in-5-yl,
 n-Hex-2-in-4-yl, n-Hex-2-in-5-yl, n-Hex-2-in-6-yl,
 n-Hex-3-in-2-yl, 4-Methyl-pent-2-in-4-yl,
 4-Methyl-pent-2-in-5-yl, Heptynyl oder Octyny;
- 25 - Aryl, Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl;
- 30 - Cycloalkyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₈-Cycloalkylketten
 mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring, der ggf. ein oder meh-
 rer Heteroatome wie S, N oder O enthalten kann, wie Cyclo-
 propyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl,
 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl,
 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-butylcy-
 clopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclo-
 propyl oder Cyclooctyl;
- 35 - Alkylaryl verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C₁-C₄-Al-
 kyl-phenyl- oder C₁-C₆-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl,
 Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl,
 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethyle-
 40
 thylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propynaphthyl,
 1-Methylethylnaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropylnaphthyl,
 2-Methylpropylnaphthyl oder 1,1-Dimethylethylnaphthyl,
- 45 - Alkylhetaryl verzweigtkettige oder unverzweigtkettige
 C₁-C₄-Alkylhetarylreste, die einfache oder kondensierte aroma-
 tische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen

12

3- bis 8-gliedrigen Ringen, die ggf. ein oder mehrerer Heteroatome wie S, N oder O enthalten können,

- Z = O, NH und m = 0 und 1, bedeutet.

5

R⁶ bezeichnet in den Verbindungen NR⁵R⁶, OR⁶, SR⁶, COOR⁶ oder CONR⁵R⁶ Wasserstoff oder substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylaryl, C₁-C₄-Alkylhetaryl, wobei

10

- Alkyl verzweigte oder unverzweigte C₁-C₆-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl;

15

20

- Cycloalkyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₈-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring, der ggf. ein oder mehrerer Heteroatome wie S, N oder O enthalten kann, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl oder Cyclooctyl;

25

30

- Alkylaryl verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder C₁-C₆-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methyl-naphthyl, Ethyl-naphthyl, Propyl-naphthyl, 1-Methylethyl-naphthyl, Butyl-naphthyl, 1-Methylpropyl-naphthyl, 2-Methylpropyl-naphthyl, 1,1-Dimethylethyl-naphthyl oder Methyl-9-fluorenyl,

35

40

- Alkylhetaryl verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige C₁-C₄-Alkylhetarylreste, die einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 8-gliedrigen Ringen, die ggf. ein oder mehrerer Heteroatome wie S, N oder O enthalten können, bedeutet.

45

13

Alle genannten Reste R⁵ oder R⁶ können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der unter R³ genannten Reste substituiert sein.

R⁷ bezeichnet in den Verbindungen der Formel III substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₆-Alkyl-OCO-, C₃-C₆-Alkenyl-OCO-, C₃-C₈-Cycloalkyl-OCO-, C₁-C₄-Alkylaryl-OCO-, wobei in den genannten Bezeichnungen wie Alkyl, Alkenyl, Aryl oder in den Formeln

- 10 - Alkyl verzweigte oder unverzweigte C₁-C₄-Alkylketten oder C₁-C₆-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl;
- Alkenyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₆-Alkenylketten, wie beispielsweise Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl oder 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl,
- Cycloalkyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₈-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring, der ggf. ein oder mehrere Heteroatome wie S, N oder O enthalten kann, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl,

14

1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl oder Cyclooctyl;

- 5 - Alkylaryl verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder C₁-C₆-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methyl-naphthyl, Ethyl-naphthyl, Propyl-naphthyl, 1-Methylethyl-naphthyl, Butyl-naphthyl, 1-Methylpropyl-naphthyl, 2-Methylpropyl-naphthyl, 1,1-Dimethylethyl-naphthyl oder 9-Methylfluorenyl, bedeutet.
- 10

- R^o bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I oder VIII substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylaryl, C₁-C₄-Alkylhetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ringsystem, wobei
- 15

- Alkyl verzweigte oder unverzweigte C₁-C₆-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl;
- 20
- 25

- Alkylaryl verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder C₁-C₆-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methyl-naphthyl, Ethyl-naphthyl, Propyl-naphthyl, 1-Methylethyl-naphthyl, Butyl-naphthyl, 1-Methylpropyl-naphthyl, 2-Methylpropyl-naphthyl, 1,1-Dimethylethyl-naphthyl oder 9-Methylfluorenyl, bedeutet,
- 30
- 35

- Alkylhetaryl verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige C₁-C₄-Alkylhetarylreste, die einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 8-gliedrigen Ringen, die ggf. ein oder mehrere Heteroatome wie S, N oder O enthalten können, bedeutet.
- 40
- 45

15

R⁹ bezeichnet in den Verbindungen der Formel IX Wasserstoff oder die unter R⁸ bezeichneten Reste.

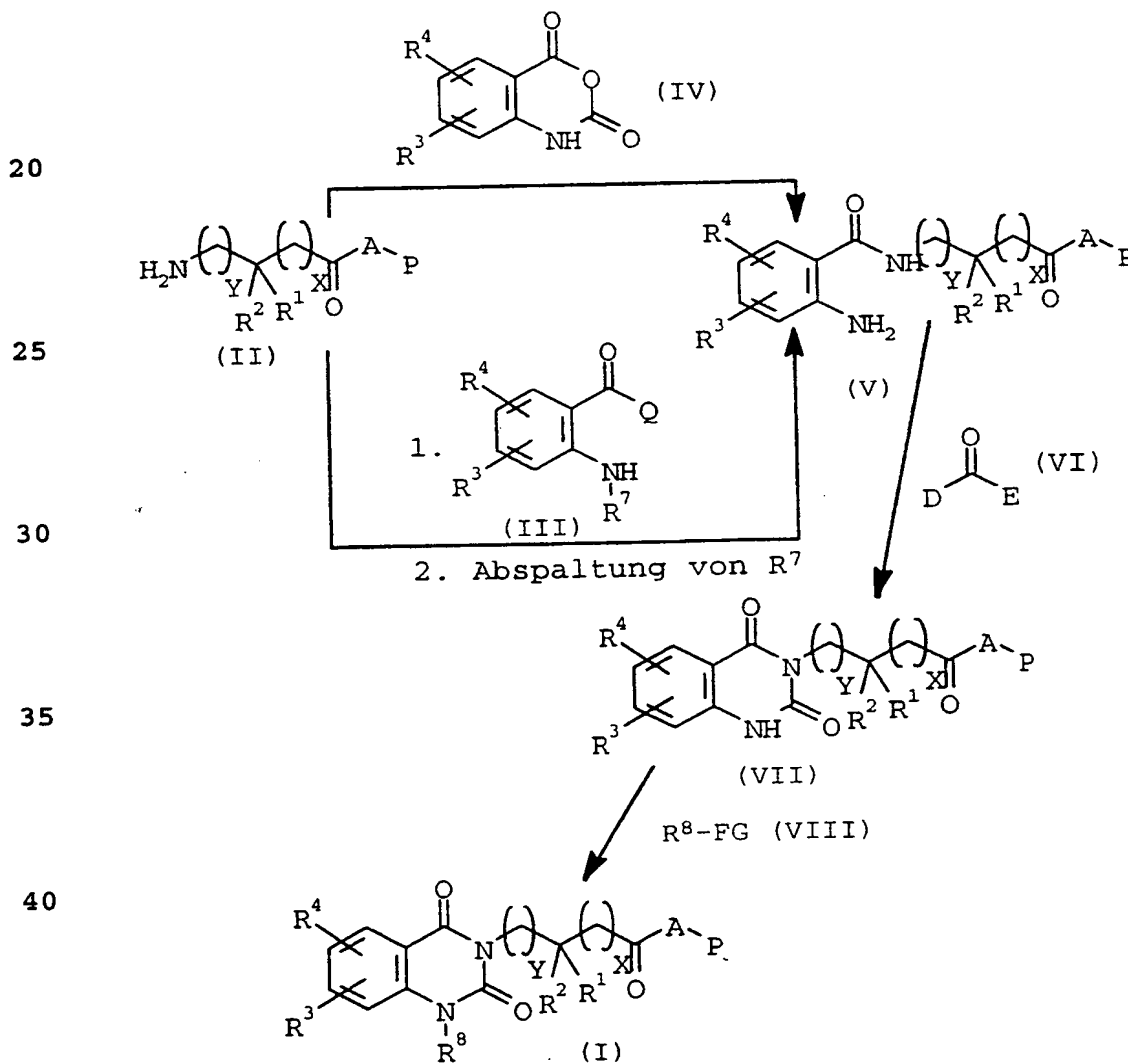
G in der Formel IX bedeutet NR¹⁰R¹¹ oder OR¹¹, wobei R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander, die unter R⁶ bezeichneten Reste bedeuten.

Alle genannten Reste R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ oder R¹¹ können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der unter R³ genannten Reste substituiert sein.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Chinazolindio-
nderivate wird vorteilhafterweise in einer Reaktionssequenz
durchgeführt (Schema I)

15 Schema I: Reaktionssequenz des erfindungsgemäßen Verfahrens



16

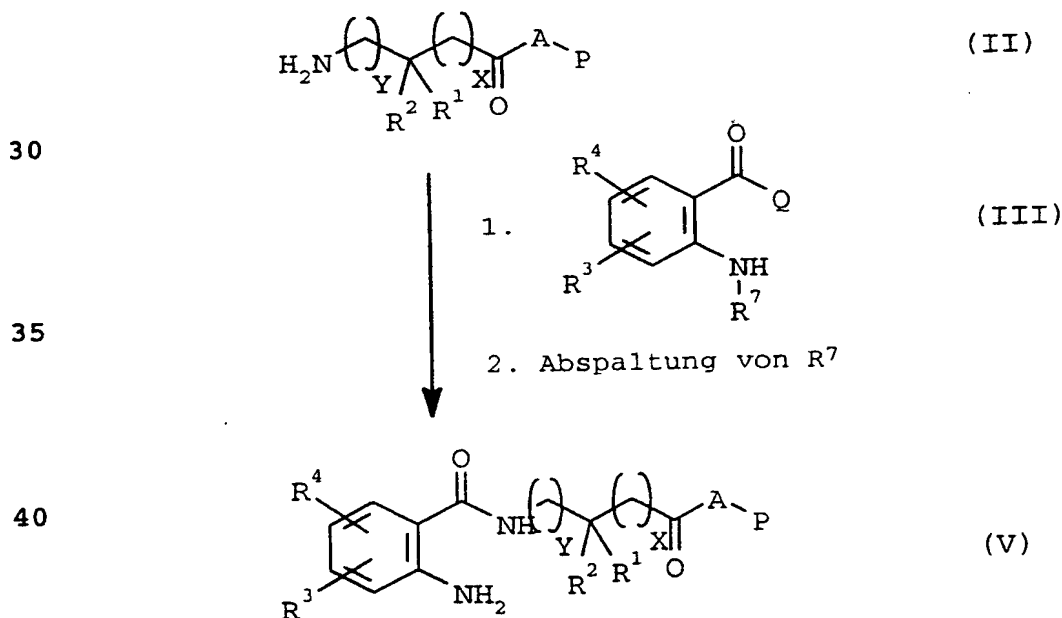
Die Ausgangsverbindungen der Formel II in Schema I werden aus den funktionalisierten Polymeren durch Umsetzungen mit geeignet geschützten Aminosäuren erhalten (Sieber, Tetrahedron Lett. 28, 1987: 6147) oder sind in Form geeignet geschützter Derivate kommerziell erhältlich (Novabiochem), wobei als Schutzgruppen Tri-
 5 tyl, Tert.-butyloxycarbonyl, Fluorenylmethoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitroveratryloxycarbonyl vorteilhaft sind. Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindungen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt, so daß hier nur auf die entsprechenden ver-
 10 wiesen werden kann (Fields et al., Int. J. Peptide Protein Res. 35, 1990: 161, Müller in Houben Weyl, Methoden d. org. Chem. Bd. XV, S. 20 - 906 Thieme Verlag Stuttgart, 1974, Kocienski et al. Org. Synth. 1905: 2315 und Protecting Groups Thieme Verlag, 1994, Novabiochem Catalog & Peptide Synthesis Handbook 1987/1988 Syn-
 15 thesis Notes, Novabiochem Combinatorial Chemistry Catalog & Solid Phase Organic Chemistry Handbook 1987).

Die weitere Umsetzung zu den gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind auf mehreren Wegen möglich.

20

Bevorzugt wird ein N-geschütztes Aminobenzoessäurederivat (III) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II) umgesetzt und dann der als Schutzgruppe dienende Rest R⁷ entfernt (Schema II).

25 Schema II: Synthese mit Aminobenzoederivaten



17

Die Umsetzung zu den Verbindungen der Formel V mit aktivierten Aminobenzoesäurederivaten wird vorteilhaft mit dem entsprechenden vorher bereiteten Säurechloriden oder dem in situ erzeugten Fluoriden - hierzu wird beispielsweise TFFH oder Cyanurfluorid verwendet- bzw. mit den Bromiden - dies wird durch Zusatz von z.B. PyBrop (Bromo-tris-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat) erhalten - oder einem in dem Fachmann bekannten Aktivesterverfahren, beispielsweise unter Zusatz von HOBT (Hydroxybenzotriazol) oder HOAT und einem Uroniumsalz - stellvertretend seien hier nur 10 TBTU (2(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat) oder HOAT genannt - oder unter Carbodiimid/HOBT bzw. Pentafluorphenozusatz, durchgeführt. Diese Reaktionen bedürfen keiner näheren Erläuterung, da sie dem Fachmann zur Genüge bekannt sind und in der oben genannten Fachliteratur (Fields et 15 al., etc.) nachzulesen sind. Diese vorher genannten Aminobenzoesäure aktivierenden Gruppen seien beispielhaft für die säureaktivierende Gruppe Q genannt.

Als Schutzgruppe R⁷ für die Aminosäure sind Trityl, tert.-butyloxycarbonyl, fluorenylmethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, nitrover- 20 atryloxycarbonyl vorteilhaft geeignet. Die Verfahren zur Abspaltung dieser Schutzgruppen sind dem Fachmann bekannt und bedürfen ebenfalls keiner näheren Erläuterung und sind ebenfalls in der oben genannten Literatur nachzulesen.

25

Alternativ zur Umsetzung mit aktivierten, geschützten Aminobenzoesäurederivaten und anschließender Entfernung der Schutzgruppe können Verbindungen der allgemeinen Formel (V) auch erhalten werden, in dem man Verbindungen der Formel (II) mit Isatosäureanhydriden der Formel (IV) umgestzt (Schema III).

30

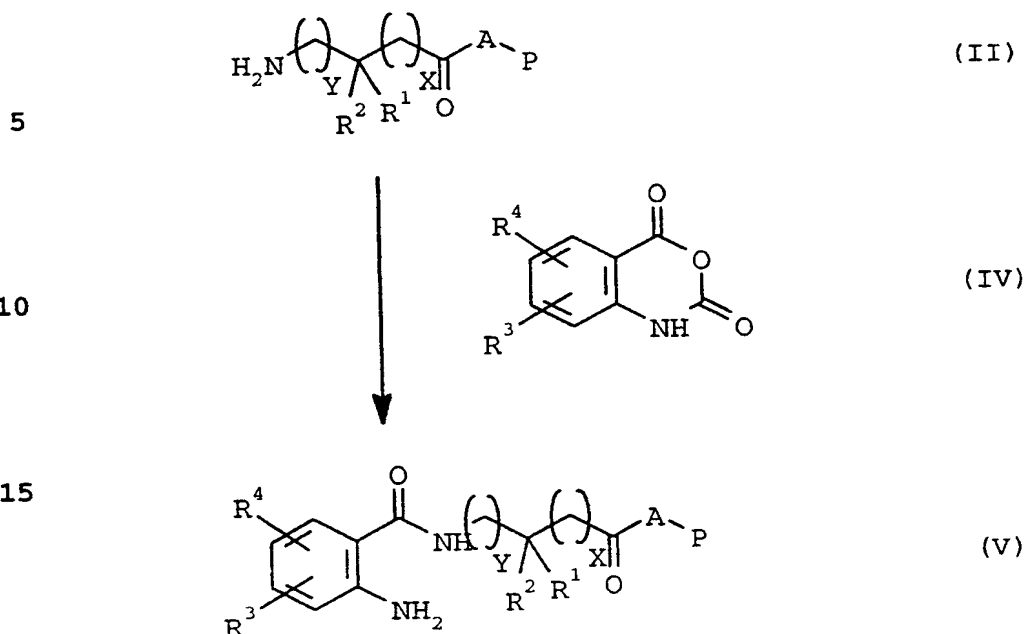
35

40

45

18

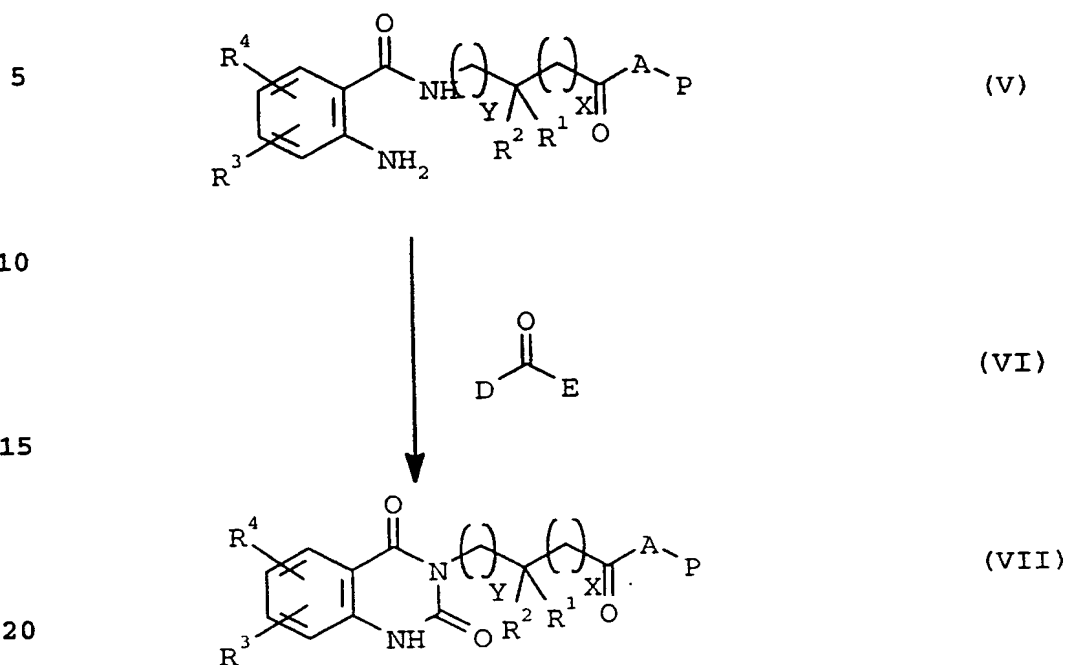
Schema III: Synthese mit Isatosäureanhydriden



- 20 Die Umsetzung erfolgt in einem Lösungsmittel bevorzugt in aprotischen, organischen Lösungsmitteln wie Toluol, DMF (DMF = Dimethylformamid), NMP (NMP = N-Methylpyrrolidon) oder höheren Homologen der halogenierten Kohlenwasserstoffe bevorzugt
- 25 in DMF oder DMSO (Dimethylsulfoxid), wobei zwischen 1 bis 10 Äquivalenten (=Eq), bevorzugt zwischen 1 bis 3 Eq der Verbindung IV mit den polymergebundenen Verbindungen in einem Temperaturbereich von -40 bis + 250 °C, bevorzugt zwischen 50 und + 200 °C, besonders bevorzugt +100 und + 150 °C umgesetzt werden.
- 30 Reaktionen, die zu Verbindungen der Formel VII führen, werden dann unter Zusatz von Phosgen oder Phosgenäquivalenten der Formel (VI) von denen hier stellvertretend und ohne eine Einschränkung vornehmen zu wollen Diphosgen, Triphosgen, Chlorameisensäuren-
- 35 trophenylester, Dinitrophenylcarbonat genannt seien; bevorzugt ist Triphosgen, das in einem Lösungsmitteln bevorzugt in einem mäßig polaren Lösungsmittel wie CH₂Cl₂, CHCl₃ oder höheren homologen der halogenierten Kohlenwasserstoffe, Toluol, Benzol, NMP oder THF mit den polymergebundenen Verbindungen bei Temperaturen
- 40 von 0 °C bis 40 °C, bevorzugt zwischen 10 bis 40 °C, besonders bevorzugt zwischen 15 bis 25 °C und ganz besonders bevorzugt bei 20 °C umgesetzt wird (Schema IV).

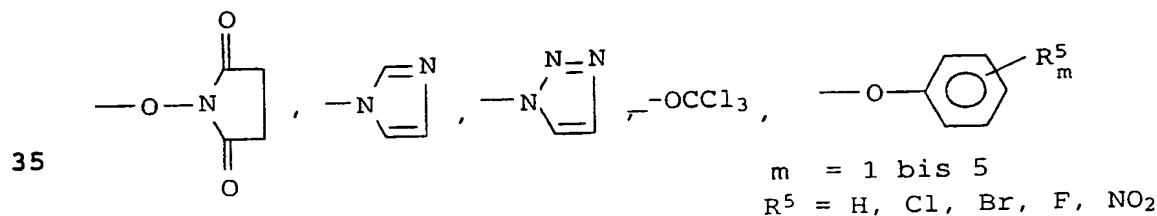
45

Schema IV: Cyclisierung



25 D bedeutet beispielsweise in den Verbindungen der Formel (VI) eine nucleofuge Gruppe, welche die Cyclisierung ermöglicht.

Als nucleofuge Gruppen seien Fluchtgruppen wie Halogen wie Br
30 oder Cl oder Gruppen wie



genannt.

40 E in den Verbindungen der Formel VI hat die für D genannte Bedeutung und kann gleich oder verschieden von D sein.

Diese Verbindungen können wie zB. in Wehler, J., Westman J. Tetra-
hedron Lett. 1996 4771 und der darin zitierten Literatur besch-
45 rieben durch spezielle NMR-Techniken direkt am Polymer charakter-
isiert werden; diese Methode ist jedoch nicht auf alle Polymere
anwendbar, so daß zur Charakterisierung eine Abspaltung der Mo-

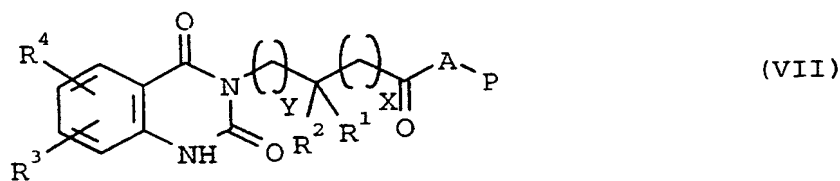
20

leküle vorteilhafterweise vorgenommen wird. Die so erhaltenen Verbindungen sind in organischen Solventien löslich und können durch NMR, HPLC und/oder HPLC/MS charakterisiert werden.

- 5 Die weitere Derivatisierung von Verbindungen der Formel VII mit R^8 zu Verbindungen der Formel I ist beispielsweise unter Behandlung mit einer Base und einer für nucleophile Substitutionen zugänglichen Verbindung R^8 -FG (VIII) möglich (Schema V). Als Base eignen sich anorganische Carbonate (K_2CO_3 , Na_2CO_3) NaH eventuell unter
- 10 Zusatz eines Kronenethers, sowie starke Aminbasen wie Tetramethylguanidin, Diazabicycloundecen, Schwesinger-Basen und die Lithium, Natrium oder Kaliumverbindungen niederer Alkohole wie Methanol, Ethanol, tert-Butanol. Desweiteren können starke nicht nucleophile Basen wie LDA (Lithiumdiisopropylamid), LiHMDS (Li-
- 15 thiumhexamethyldisiliazid), KHMDS (Kaliumhexamethyldisiliazid), NAHMDS (Natriumhexamethyldisiliazid) eingesetzt werden.

Schema V: Alkylierung

20



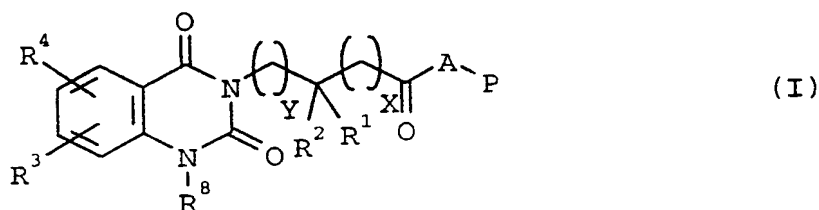
25

30

R^8 -FG

(VIII)

35



- 40 Als Lösungsmittel sind vorteilhaft aprotische, organische Lösungsmittel wie Diethyleter, THF, Dioxan oder Toluol geeignet.

- Als Alkylierungsmittel (VIII) zur Alkylierung des Stickstoffes bzw. als Fluchtgruppe (FG) sind prinzipiell alle Alkylierungsmittel
- 45 geeignet, wie beispielsweise Alkylhalogenide des Chlor, Brom oder Iods, Sulfonsäureester wie Nosylate, Brosylate, Mesylate, Tosylate, Triflate, Tresylate oder Nonaflate oder Schwefelsäuree-

21

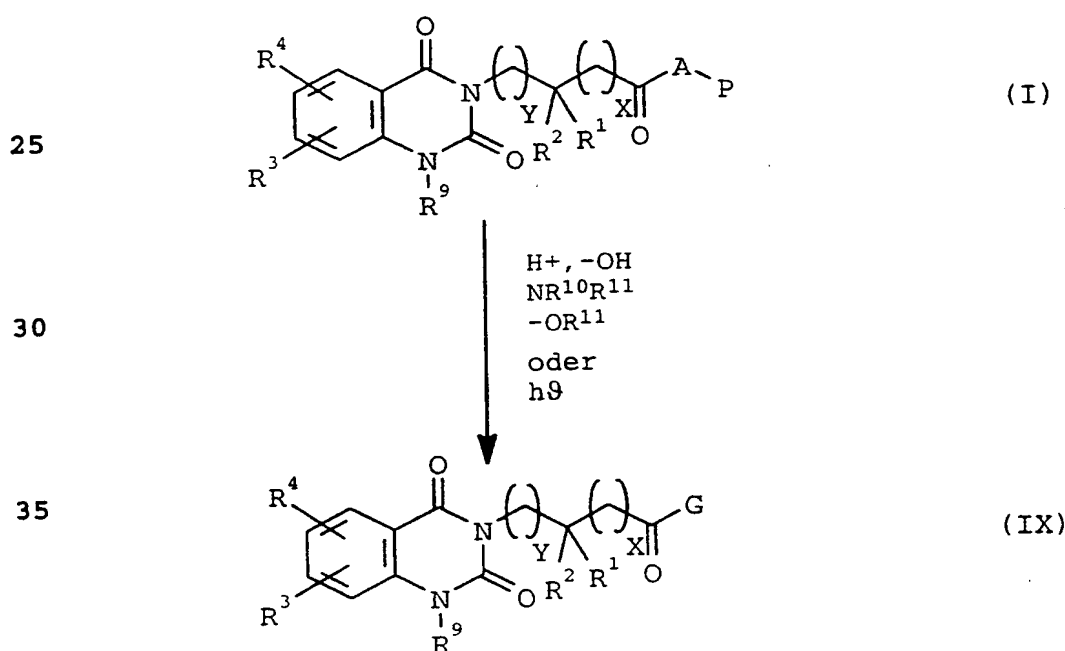
ster wie Dimethylsulfat oder quartäre Ammoniumsalze wie Trialkylammonium. Aus Kostengründen sind die Alkylhalogenide oder in einigen Fällen die quartären Ammoniumsalze bevorzugt.

- 5 Die Umsetzung erfolgt typischerweise in der Art, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel VII in THF vorgelegt werden und unter Schutzgas in einem Temperaturbereich von -80 °C bis +25 °C, bevorzugt bei -20 bis 0 °C mit 0,5 bis 10 Eq bevorzugt 1 bis 5 Eq. der Base versetzt werden und nach längerer Inkubation mit 5 bis 10 40 Eq. bevorzugt 15 bis 30 Eq. des Alkylierungsreagenz R⁸-FG zur Reaktion gebracht werden. Zur Erreichung vollständigen Umsatzes kann es von Vorteil sein, diesen Vorgang mehrfach zu wiederholen.

- Die zur Anbindung an das Polymer benutzten Bindungen (= A-P) sind 15 derart, daß unter geeigneten Bedingungen eine Spaltung unter Ablösung der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder VII von der festen Phase möglich ist. (siehe Schema VI).

Schema VI: Abspaltung von der festen Phase

20



40

- Geeignete Bedingungen sind beispielsweise für den Fall, daß A-P eine Ester-Bindung (z.B. Wang oder Tentagel-Harze) oder Amidbindung (z.B. Rink oder Sieber-Harz) starke organische oder mineralische Säuren wie z.B. Trifluoressigsäure oder HCl in organische 45 Solventien wie halogenierten Kohlenwasserstoffen, THF, eventuell

22

unter Zusatz von Kationenscavengern wie z.B. EDT (Ethan-1,2-di-thiol).

Typischerweise wird hierzu das Polymer in einem Lösungsmittel
5 oder Lösungsmittelgemisch wie beispielsweise ein Gemisch von 20-99 % TFA in CH_2Cl_2 und Wasser solange behandelt bis die A-P-Bindung gespalten wurde beispielsweise für 1 bis 3 h, anschließend abfiltriert und die filtrierte Lösung eingeengt.

10 Alternativ dazu ist für Verbindungen mit einer Esterbindung zum polymeren Träger auch eine basische Abspaltung möglich. Hierzu sind Alkalihydroxide wie NaOH, LiOH in Form ihrer wäßrigen Lösungen eventuell unter Zusatz organische Solventien wie etwa THF vorteilhaft geeignet. Daneben kann die basische Abspaltung auch
15 unter gleichzeitiger Veresterung durchgeführt werden, wenn als Base beispielsweise die Alkalimetallsalze niederer Alkohole (z.B. NaOMe oder NaOEt) im entsprechenden Alkohol gelöst, verwendet werden.

20 Auch die Aminolyse beispielsweise mit nucleophilen organischen primären oder sekundären Aminen führt zur Abspaltung der Produkte vom Harz., hierzu sind vor allem Amine wie Methylamin, Benzylamin etc in Form ihrer Lösungen in aprotischen Lösungsmitteln wie etwa Toluol oder THF besonders geeignet.

25 Das erfindungsgemäße Verfahren kann in der dargestellten Gesamtsequenz ausgehend von Verbindungen der Formel (II) zu Verbindungen der Formel (I) über die Verbindungen (V) und (VII) durchgeführt werden und die synthetisierten Verbindungen (I) können
30 schließlich vom festen Träger zu Verbindungen der Formel (IX) abgespalten werden. Aber auch die Produkte auf allen anderen Zwischenstufen der Synthese können von der festen Phase abgespalten werden.

35 Neben dieser Gesamtsynthese können aber auch nur Teilschritte der Synthese durchlaufen werden. Beispielsweise kann die Synthese auf Stufe der Verbindungen (VII) beendet werden (Schema I) oder aber die Synthese kann auf Stufe der Verbindungen (V) begonnen und auf Stufe der Verbindungen (VII) oder (I) beendet werden.

40 Ein wesentlicher Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dabei die Cyclisierung unter Verwendung von Verbindungen der Formel (VI).

45

23

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einer Reihe paralleler automatisierter Syntheseansätze durchgeführt werden. Auch Reaktantengemische können in einem Syntheseansatz oder parallelen Syntheseansätzen eingesetzt werden.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich sehr gut zur Erzeugung einer großen Zahl strukturell vielfältiger Verbindungen der Formeln I, VII oder IX, da die Substituenten R^1 bis R^8 unabhängig voneinander auf einfache Weise breit variierbar sind.

10

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt darin, daß für die Synthese leichtherstellbare Fmoc-geschützte Anthranilate verwendet werden können. Diese urethangeschützten Anthranilate sind zum einen in einer Eintopfreaktion ohne Reinigung in großen Mengen zugänglich und zum anderen lagerstabil.

15

Die Herstellung dieser urethangeschützten Anthranilate entspricht dem Verfahren zur Darstellung der Fmoc-geschützten Aminosäuren und ist literaturbekannt.

20

Im Vergleich zu Reaktionen in Lösung weisen die Umsetzungen am polymeren Träger große Vorteile auf. So findet man in den Produkten erheblich weniger Verunreinigungen, so daß eine chromatographische Auftrennung nicht erforderlich ist. Die guten Ausbeuten, die hohe Reinheit der abgespaltenen Produkte und die einfache Reaktionsführung des erfindungsgemäßen Verfahrens machen seine Anwendung im Rahmen der kombinatorischen Synthese sehr attraktiv. Besonders vorteilhaft bei diesem Verfahren ist beispielsweise, daß auf die Verwendung teurer selbsthergestellter polymergebundener Startmoleküle verzichtet werden kann, da käufliche preiswerte Edukte im Handel erhältlich sind und verwendet werden können.

25

30

Das Verfahren eignet sich auch besonders gut zur Herstellung definierter Gemische von Chinazolindionderivaten der Formel I, VII oder IX. Dazu geht man nicht von einer Einzelsubstanz aus, die an die feste Phase gebunden wird, sondern bindet ein Gemisch, bevorzugt ein nach Stöchiometrie und Substanzen bekanntes Gemisch, an die feste Phase.

40

Der festphasengebundene Reaktionspartner wird dann gemäß dem beschriebenen Verfahren mit anderen Reaktionspartnern umgesetzt.

Der Vorteil dieser Festphasensynthese liegt in der schnellen Erzeugung einer Vielzahl von einzelnen Verbindungen, die anschließend auf ihre Wirksamkeit in Testsystemen untersucht

45

24

werden können. Diese Vielzahl von einzelnen Verbindungen bilden sog. Substanzbibliotheken.

5 Zur Testung können die Substanzgemische entweder vorher aufgetrennt werden oder direkt in Form der Gemische eingesetzt werden. Im zweiten Fall erfolgt eine Identifizierung eines potentiellen Wirkstoffes nach der Testung.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens für gebundene oder freie Chinazolindionderivate der Formeln I, VII oder IX zur Generierung von Substanzbibliotheken.

15 Hierunter ist sowohl die oben beschriebene Erzeugung von Chinazolindiongemischen als auch die Herstellung einer Vielzahl von Einzelsubstanzen der Formeln I, VII oder IX, beispielsweise durch paralleles Ausführen vieler gleichartiger Reaktionen, bei der jeweils ein Reaktionspartner verändert wurde, zu verstehen.

20 Das parallele Ausführen vieler gleichartiger Reaktionen erlaubt auf schnelle Weise die systematische Variation aller funktionellen Gruppen in den Formeln I, VII oder IX.

25 Die so erzeugbaren Substanzbibliotheken können im sogenannten Massenscreening schnell auf eine bestimmte Wirksamkeit überprüft werden. Dadurch wird die Suche nach potenten Wirkstoffen stark beschleunigt.

30 Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Veranschaulichung der Erfindung, ohne sie in irgendeiner Weise einzuschränken.

35

40

45

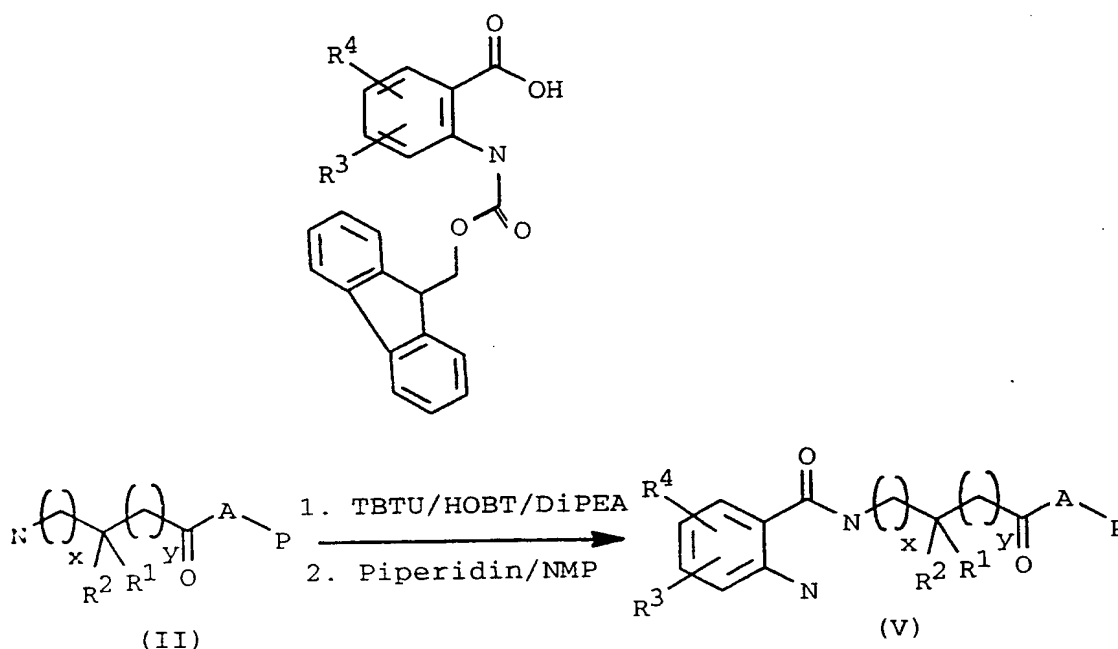
Beispiel 1

5

10

15

20



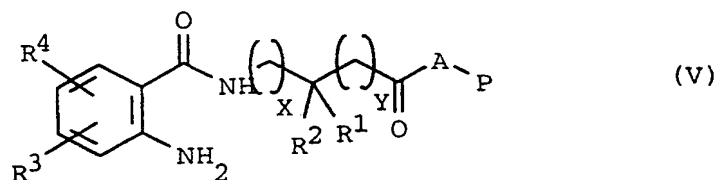
100 mg (ca. 0,1 mMol) polymer gebundene Aminosäure (Polymer z.B. Cl-Tritylharz, Wangharz, Rink-Harz) wurden in einer 5 ml Spritze mit Polypropylenfritte und Septum in 4 ml NMP zweimal mit je 0,3 mMol der entsprechenden 2-N-Fmoc-aminobenzoesäure, 85 μ l (0,5 mMol) Diisopropylethylamin, 46 mg (0,3 mMol) Hydroxybenzotriazol und 96 mg (0,3 mMol) TBTU geschüttelt bis der Ninhydrin-Test vollständigen Umsatz anzeigte. Der Ansatz wurde abgesaugt und mit je mit zweimal 3 ml N-Methylpyrrolidon gewaschen.

Das Polymer wurde in 3 ml einer 40 %igen Lösung von Piperidin in N-Methylpyrrolidon für eine 1/2 h geschüttelt, abgesaugt, mit 3 ml N-Methylpyrrolidon gewaschen und erneut für 1/2 h in 3 ml einer 40 %igen Lösung von Piperidin in N-Methylpyrrolidon geschüttelt. Das Polymer wurde abgesaugt und dreimal mit je 3 ml N-Methylpyrrolidon, dreimal 3 ml THF und dreimal 3 ml Methylenchlorid gewaschen.

40

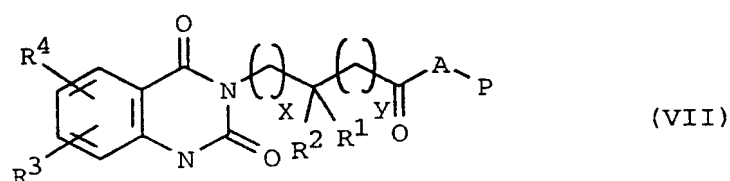
45

26



10

(Cl₃CO)₂CO/DIPEA



Die entsprechend der Vorschrift erhaltene Verbindung V wurde in 2 ml Methylenchlorid nacheinander mit 20 mg (0,07 mMol) Triphos-
 25 gen und 69 µl (0,4 mMol) Diisopropylamin versetzt und 16 h ge-
 schüttelt. Nach dem Absaugen wurde dreimal mit 3 ml Methylen-
 chlorid nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Charakteri-
 sierung erfolgte durch Abspaltung des Chinazolindions (VII) vom
 Polymer und Analyse über HPLC (Gromsil 80 ODS-7 Laufmittel:
 Acetonitril/Wasser 0 bis 100 %, 15 min.) und/oder ¹³C-NMR (in DMSO
 30 270 MHz).

Die Abspaltung vom Harz wurde unter sauren oder basischen Bedin-
 gungen durchgeführt.

35 100 mg des Polymers wurden in 3 ml einer 95 Vol-% Lösung von Tri-
 fluoressigsäure in Methylenchlorid für 1 h geschüttelt, vom Poly-
 mer abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft.

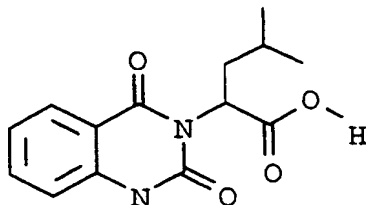
Auf diesem Wege wurden die folgenden Verbindungen synthetisiert
 40 und unter sauren Bedingungen vom Polymer abgespalten.

45

27

a) 3-(1'-carboxy-3'-methylbutyl)-Chinazolin-2,4-dion

5

10 $R_t = 8,6 \text{ min.}$,

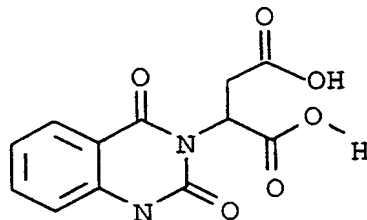
MS-FAB (M/z) = 276

δ (ppm) = 171,1 (COOH), 161,7 (C2), 149,7 (C1), 139,3, 135,3
 127,5, 122,7, 115,2, 113,3 (Aryl-C), 51,4 (C1'), 37,2
 (CH₂CH(CH₃)₂), 24,8 (CH₂CH(CH₃)₂), 22,9 (CH₂CH(CH₃)₂),
 21,7 (CH₂CH(CH₃)₂).

15

b) 3-(1'-carboxy-2'-carboxy-ethyl)-Chinazolin-2,4-dion

20



25

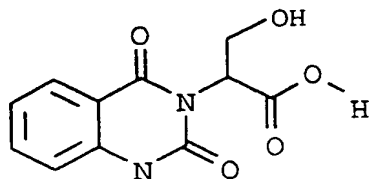
 $R_t = 5,3 \text{ min.}$,

δ (ppm) = 171,9, 170,4 (COOH), 161,5 (C2), 149,9 (C1), 139,3,
 135,4, 127,5, 122,8, 115,2, 113,1 (Aryl-C), 53,5 (C1'),
 49,5 (CH₂).

30

c) 3-(1'-carboxy-2'-hydroxy-ethyl)-Chinazolin-2,4-dion

35

40 $R_t = 2 \text{ min.}$,

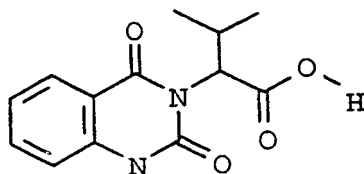
δ (ppm) = 169,4 (COOH), 161,8 (C2), 149,9 (C1), 139,4, 135,1,
 127,4, 122,5, 115,0, 113,6 (Aryl-C), 58,1 (CH₂OH),
 53,5 (C1').

45

28

d) 3-(1'-carboxy-2'-methylpropyl)-Chinazolin-2,4-dion

5

10 $R_t = 7,73$ min,

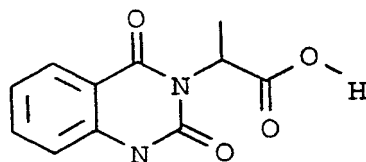
MS-FAB

 $(M/z) = 262$

δ (ppm) = 170,4 ($\underline{C}OOH$), 161,7 (C2), 149,9 (C1), 139,3, 135,4,
127,5, 122,8, 115,2, 113,1 (Aryl-C), 57,9 (C1'), 26,7
15 ($\underline{C}H_3$)₂, 22,1 (C($\underline{C}H_3$)₂), 18,7 (C($\underline{C}H_3$)₂).

e) 3-(1'-carboxy-1'-methylethyl)-Chinazolin-2,4-dion

20

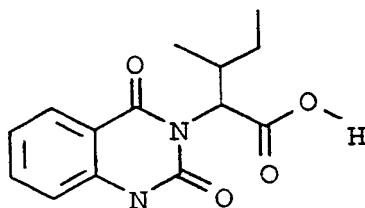


25

 $R_t = 6,3$ min,MS-FAB $(M/z) = 234$

f) 3-(1'-carboxy-2'-methylbutyl)-Chinazolin-2,4-dion

30



35

 $R_t = 8,5$ min,

MS-FAB

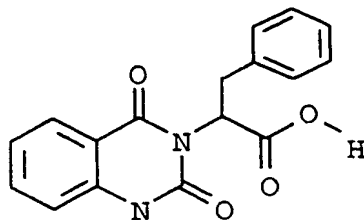
40 $(M/z) = 262$

δ (ppm) = 170,4 ($\underline{C}OOH$), 161,7 (C2), 149,9 (C1), 139,3, 135,4,
127,5, 122,8, 115,2, 113,1 (Aryl-C), 57,4 (C1'), 32,6
45 ($\underline{C}(CH_3)C_2H_5$), 24,5 (C- $\underline{C}H_2H_5$), 18,0 ($\underline{C}H_3$), 10,6 ($\underline{C}H_3$).

29

g) 3-(1'-carboxy-2'-phenylethyl)-Chinazolin-2,4-dion

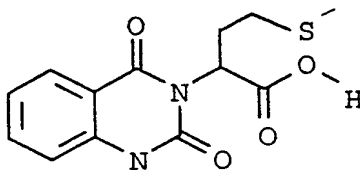
5



10 $R_t = 8,5 \text{ min,}$
MS-FAB (M/z) = 310

h) 3-(1'-carboxy-3'-thiomethylethyl)-Chinazolin-2,4-dion

15

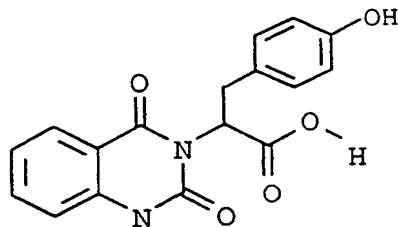


20

$R_t = 7,6 \text{ min,}$
MS-FAB (M/z) = 294

25 i) 3-(1'-carboxy-2'-p-hydroxy-phenylethyl)-Chinazolin-2,4-dion

30



$R_t = 6,8 \text{ min,}$
35 MS-FAB (M/z) = 328

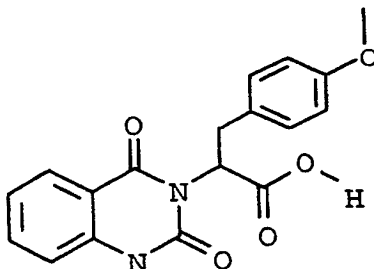
40

45

30

j) 3-(1'-carboxy-2'-p-methoxy-phenylethyl)-Chinazolin-2,4-dion

5

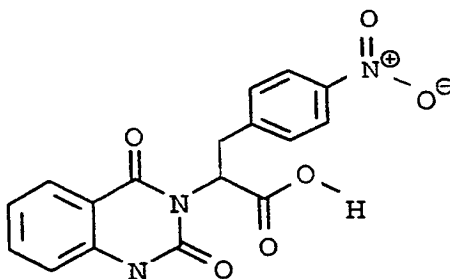


10

$R_t = 8,4 \text{ min,}$
MS-FAB (M/z) = 340

k) 3-(1'-carboxy-2'-p-nitro-phenylethyl)-Chinazolin-2,4-dion

15

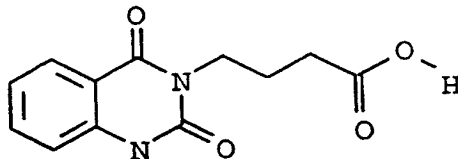


20

$R_t = 8,5 \text{ min,}$
25 MS-FAB (M/z) = 355

l) 3-(3'-carboxy-propyl)-Chinazolin-2,4-dion

30



35

$R_t = 6,5 \text{ min,}$
MS-FAB (M/z) = 248

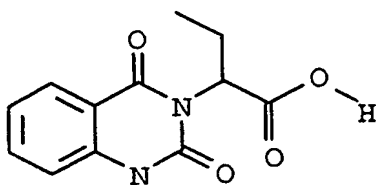
40

45

31

m) 3-(1'-carboxy-propyl)-Chinazolin-2,4-dion

5

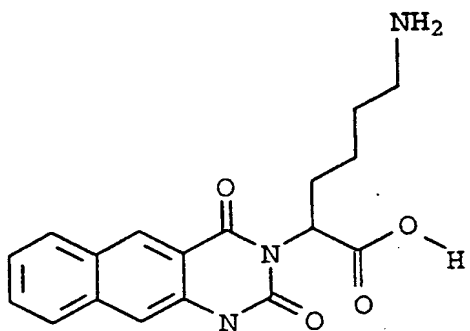


10 $R_t = 7,2 \text{ min,}$
MS-FAB (M/z) = 248

n) 3-(1'-carboxy-5'-pentyl)-Naphthoechinazolin-2,4-dion

15

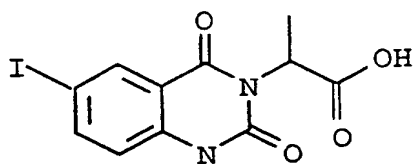
20



25 $R_t = 4,7 \text{ min,}$
MS-FAB (M/z) = 341

o) 3-(1'-carboxy-ethyl)-6-iod-chinazolin-2,4-dion

30



35

$R_t = 8,2 \text{ min,}$
MS-FAB (M/z) = 360

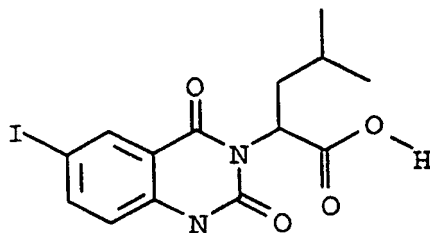
40

45

32

p) 3-(1'-carboxy-3'-methylbutyl)-6-iod-chinazolin-2,4-dion

5

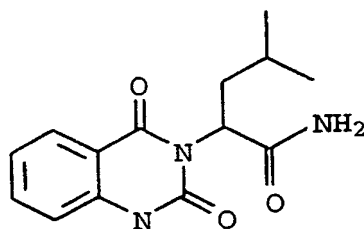
10 $R_t = 10,1$ min.

δ (ppm) = 170,9 (COOH), 160,5 (C2), 149,5 (C1), 143,3, 138,9,
 135,4, 117,6, 115,4, 85,5 (Aryl-C), 51,6 (C1'),
 37,2 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24,8 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22,9
 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21,7 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

15

q) 3-(1'-carboxyamido-3'-methylbutyl)-chinazolin-2,4-dion

20

25 $R_t = 7,81$ min.

MS-FAB (M/z) = 275

Durch basische Abspaltung (für basenlabile Verbindungen) wurde
 nach Synthese und folgender Anweisung 3-(1'-carboxy-2'-(3''-N-
 30 tert.-butyloxycarbonyl-indoyl)ethyl)-chinazolin-2,4-dion erhalten.

100 mg polymergebundenen Chinazolindion der Formel VII wurden mit
 3 ml THF und 1 ml ein 1M Lösung von LiOH in Wasser versetzt und
 35 4 h geschüttelt. Die Lösung wurde abfiltriert, mit 5 ml Essig-
 säureethylester und 5 ml konzentrierter Essigsäure versetzt und
 die Phasen getrennt. Einengen der organischen Phase lieferte die
 Chinazolindione der Formel VII

40

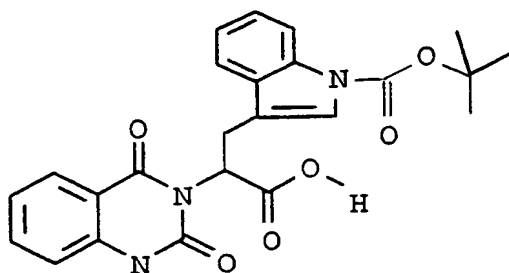
45

33

- r) 3-(1'-carboxy-2'-(3'''-N-tert.-butyloxycarbonyl-indoyl)ethyl)-chinazolin-2,4-dion

5

10



$R_t = 10,9$ min.

MS-FAB (M/z) = 449

15

Beispiel 2

Derivatisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel VII zu Verbindungen der Formel I.

20

112 mg (ca. 0,1 mmol) polymergebundenes Chinazolin-2,4-dion VII wurden unter N_2 in 2 ml THF suspendiert und mit 1 ml (0,5 mmol) einer 0,5 M Lösung von KHMDS in Toluol versetzt. Die Suspension wurde für 2 h geschüttelt und anschließend 0,5 g (3 mmol) Benzylbromid

25

in 2 ml THF gelöst zugegeben und weiter geschüttelt (16 h). Es wurde abfiltriert, mit THF gewaschen und erneut mit KHMDS und Benzylbromid behandelt.

Das Produkt wurde unter sauren oder basischen Bedingungen wie

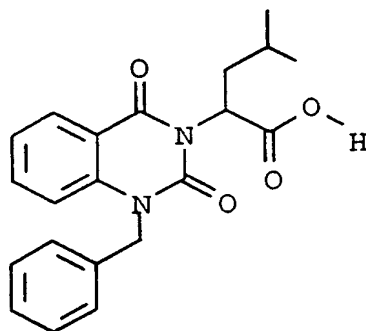
30

unter Beispiel 1 beschrieben vom Polymer abgelöst.

- a) 1-Phenylmethyl-3-(1'-carboxy-3'-methybutyl)-chinazolin-2,4-dion

35

40

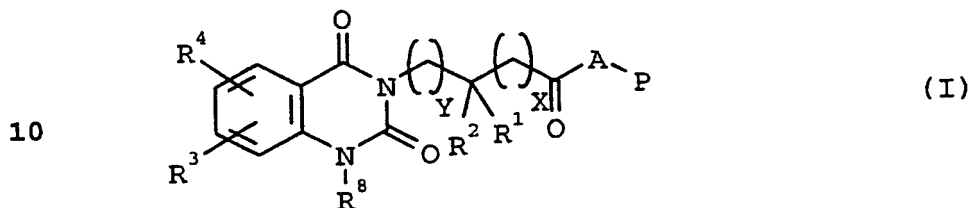


45 $R_t = 11,3$ min.

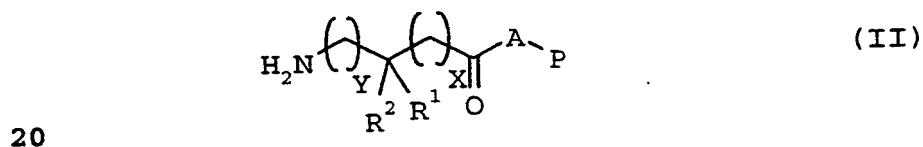
MS-FAB (M/z) = 366

Patentansprüche

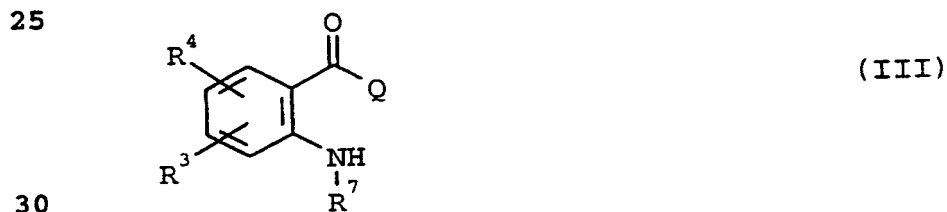
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen
 5 Formel I,



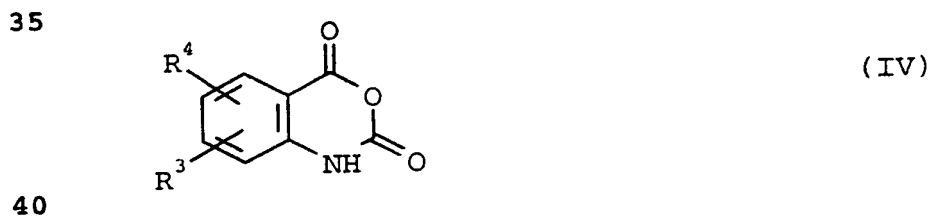
- 15 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II



- mit einem N-geschützten 2-Aminobenzoesäurederivat der allgemeinen Formel III,

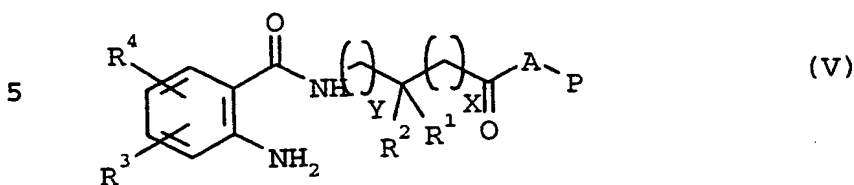


- oder einem Isatosäureanhydridderivat der allgemeinen Formel IV



35

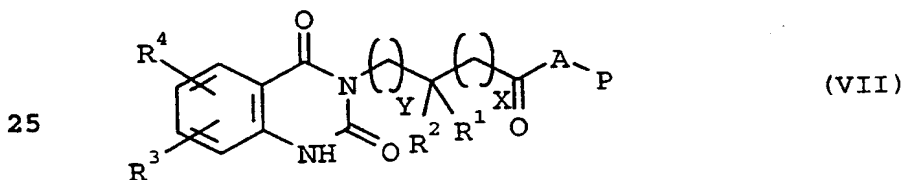
zu Verbindungen der Formel V



10 umgesetzt und diese dann mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI



20 zu Verbindungen der Formel VII



30 umgesetzt und anschließend mit Verbindungen der Formel VIII (R⁸-FG) zu Verbindungen der Formel I alkyliert,

wobei die in den Formeln I bis VIII genannten Variablen und Substituenten folgende Bedeutung haben:

35 (P) eine feste Phase

(A) O, NH,

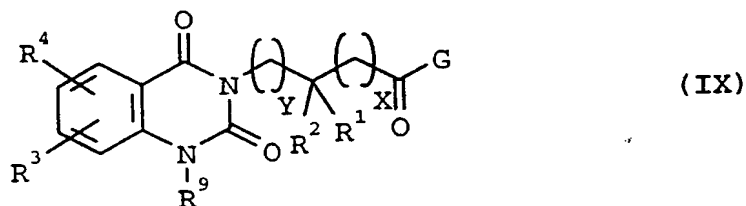
40 R¹, R² unabhängig voneinander
Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ringsystem, C₁-C₄-Alkylaryl oder C₁-C₄-Alkylhetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ring oder R¹ und R² bilden zusammen einen Ring mit 3
45 bis 8 Kohlenstoffatomen im Ring,

36

- R^3, R^4 unabhängig voneinander
 H, C_1-C_8 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl, C_2-C_8 -Alkinyl, Aryl, Hetaryl, Halogen, NR^5R^6 , OR^6 , SR^6 , $COOR^6$, $CONR^5R^6$, Nitro, Cyano oder R^3 und R^4 bilden zusammen ein anelliertes aromatisches oder aliphatisches System,
- R^5 H, substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_8 -Alkinyl, Aryl, C_3-C_8 -Cycloalkyl ohne oder mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ring, C_1-C_4 -Alkylaryl, C_1-C_4 -Alkylhetaryl, C_1-C_6 -Alkyl-(Z)_m-CO-, C_3-C_6 -Alkenyl-(Z)_m-CO-, Aryl-(Z)_m-CO-, C_1-C_4 -Alkylaryl-(Z)_m-CO-, C_3-C_8 -Cycloalkyl-(Z)_m-CO-, C_1-C_8 -Alkyl-SO₂-, Aryl-SO₂-, C_1-C_4 -Alkylaryl-SO₂-,
- R^6 H, substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylaryl, C_1-C_4 -Alkylhetaryl,
- R^7 substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_6 -Alkyl-OCO-, C_3-C_6 -Alkenyl-OCO-, C_3-C_8 -Cycloalkyl-OCO-, C_1-C_4 -Alkylaryl-OCO-,
- R^8 substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkylaryl, C_1-C_4 -Alkylhetaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen im Ringsystem bedeutet
- (Z) O, NH
- (m) 0, 1
- X, Y unabhängig voneinander 0 bis 6,
- D, E unabhängig voneinander
 Imidazolyl, Triazolyl, Nitrophenyl, Halogen, Succinimidyl, Pentafluorphenolat oder $OCCl_3$
- Q eine Säure aktivierende Gruppe
- FG eine Fluchtgruppe.
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II mit einem N-geschützten 2-Aminobenzoessäurederivat der allgemeinen Formel III, oder einem Isatosäureanhydridderivat der allgemeinen Formel IV zu Verbindungen der Formel V umsetzt und diese dann mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI zu Verbindungen der Formel VII umsetzt, wobei die Formeln sowie die in den Formeln I bis VII

genannten Variablen und Substituenten die gemäß Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel V mit Verbindungen der Formel VI zu Verbindungen der Formel VII umsetzt und anschließend mit Verbindungen der Formel VIII (R⁸-FG) zu Verbindungen der Formel I alkyliert, wobei die Formeln sowie die in den Formeln I und V bis VIII genannten Variablen und Substituenten die gemäß Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VII dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI zu Verbindungen der Formel VII umsetzt, wobei die Formeln sowie die in den Formeln V bis VII genannten Variablen und Substituenten die gemäß Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.
5. Verwendung eines Verfahrens gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Substanzbibliotheken.
6. Verfahren zur Herstellung von Substanzbibliotheken, die eine Vielzahl von Verbindungen der allgemeinen Formel IX,



enthalten, wobei R⁹ Wasserstoff oder R⁸, G NR¹⁰R¹¹ oder OR¹¹ und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander R⁶ bedeuten und die weiteren Variablen und Substituenten R¹ bis R⁸ die gemäß Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I oder VII von der festen Phase abspaltet.

7. Verwendung der nach den Ansprüchen 5 oder 6 erhaltenen Substanzbibliotheken im Massenscreening.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. .onal Application No

PCT/EP 98/03226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D239/96

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 43 41 665 A (BASF) 8 June 1995 see page 1 - page 8; example 1 ---	1-7
Y	EP 0 456 835 A (KYORIN) 21 November 1991 see page 1 - page 12; claims ---	1-7
Y	EP 0 454 060 A (ARZNEIMITTEL DRESDEN) 30 October 1991 see the whole document ---	1-7
Y	M. GORDEEV ET AL.: "A GENERAL A. EFFICIENT SOLID PHASE SYNTHESIS OF QUINAZOLINE-2,4-DIONES." TETRAHEDRON LETTERS., vol. 38, no. 10, 10 March 1997, pages 1729-1732, XP004054978 OXFORD GB see page 1729 - page 1731 --- -/--	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 1998

Date of mailing of the international search report

22/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03226

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 98 18781 A (VERSICOR) 7 May 1998 see page 36 - page 42; figures 5, 6 -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03226

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4341665 A	08-06-1995	WO 9515963 A EP 0733052 A JP 9506102 T US 5693637 A	15-06-1995 25-09-1996 17-06-1997 02-12-1997
EP 456835 A	21-11-1991	JP 2019212 C JP 3181469 A JP 7047582 B AU 640194 B AU 6890591 A CA 2046603 A DE 69027021 D DE 69027021 T ES 2087991 T WO 9109024 A KR 9612196 B US 5234928 A	19-02-1996 07-08-1991 24-05-1995 19-08-1993 18-07-1991 12-06-1991 20-06-1996 02-01-1997 01-08-1996 27-06-1991 16-09-1996 10-08-1993
EP 454060 A	30-10-1991	DD 299060 A DD 298783 A DD 298784 A DD 293811 A DD 293726 A AT 140000 T DE 59107970 D JP 5125059 A PL 165856 B PL 166839 B US 5306721 A RU 2058981 C	26-03-1992 12-03-1992 12-03-1992 12-09-1991 12-09-1991 15-07-1996 08-08-1996 21-05-1993 28-02-1995 30-06-1995 26-04-1994 27-04-1996
WO 9818781 A	07-05-1998	AU 6908398 A	22-05-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D239/96

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 43 41 665 A (BASF) 8. Juni 1995 siehe Seite 1 - Seite 8; Beispiel 1 ---	1-7
Y	EP 0 456 835 A (KYORIN) 21. November 1991 siehe Seite 1 - Seite 12; Ansprüche ---	1-7
Y	EP 0 454 060 A (ARZNEIMITTEL DRESDEN) 30. Oktober 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-7
Y	M.GORDEEV ET AL.: "A GENERAL A. EFFICIENT SOLID PHASE SYNTHESIS OF QUINAZOLINE-2,4-DIONES." TETRAHEDRON LETTERS., Bd. 38, Nr. 10, 10. März 1997, Seiten 1729-1732, XP004054978 OXFORD GB siehe Seite 1729 - Seite 1731 --- -/--	1-7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Oktober 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 98 18781 A (VERSICOR) 7. Mai 1998 siehe Seite 36 - Seite 42; Abbildungen 5,6 -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern.ionales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03226

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4341665	A	08-06-1995	WO	9515963 A	15-06-1995
			EP	0733052 A	25-09-1996
			JP	9506102 T	17-06-1997
			US	5693637 A	02-12-1997
EP 456835	A	21-11-1991	JP	2019212 C	19-02-1996
			JP	3181469 A	07-08-1991
			JP	7047582 B	24-05-1995
			AU	640194 B	19-08-1993
			AU	6890591 A	18-07-1991
			CA	2046603 A	12-06-1991
			DE	69027021 D	20-06-1996
			DE	69027021 T	02-01-1997
			ES	2087991 T	01-08-1996
			WO	9109024 A	27-06-1991
			KR	9612196 B	16-09-1996
			US	5234928 A	10-08-1993
EP 454060	A	30-10-1991	DD	299060 A	26-03-1992
			DD	298783 A	12-03-1992
			DD	298784 A	12-03-1992
			DD	293811 A	12-09-1991
			DD	293726 A	12-09-1991
			AT	140000 T	15-07-1996
			DE	59107970 D	08-08-1996
			JP	5125059 A	21-05-1993
			PL	165856 B	28-02-1995
			PL	166839 B	30-06-1995
			US	5306721 A	26-04-1994
			RU	2058981 C	27-04-1996
WO 9818781	A	07-05-1998	AU	6908398 A	22-05-1998

THIS PAPER IS (1870)